

## キラルアルコール類の不斉識別に関する研究

著者	今泉 啓一郎
号	738
発行年	2002
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/16679">http://hdl.handle.net/10097/16679</a>

氏 名(本籍)	<small>いま</small> 今 <small>いずみ</small> 泉 <small>けい</small> 啓 <small>いち</small> 一 <small>ろう</small> 郎
学 位 の 種 類	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	農 博 第 7 3 8 号
学位授与年月日	平 成 13 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 (博士課程)
学 位 論 文 題 目	キラルアルコール類の不斉識別に関する研究
論文審査委員	(主 査) 教 授 大 類 洋 (副 査) 教 授 大 島 泰 克 教 授 桑 原 重 文

# 論文内容要旨

## 序論

不斉構造を有する医薬品、天然化合物、農薬、食品等は、光学異性体間で薬理作用、毒性、活性が相互に異なることが少なくない。それは、生物が一方の鏡像体のみを認識することによって、情報受容の厳密性を保持していることによる。すなわち、作用に寄与する分子は一方の鏡像体であり、逆の鏡像体は異物であることが多い。このようなことから、光学活性分子の分離分析、不斉識別は、その物質の体内動態や生理活性、安全性の評価を行う上で非常に重要なものとなっている。

光学活性分子の不斉識別法として、キラルカラムや不斉誘導体化試薬を用いた高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法)、及びキラルシフト試薬や不斉誘導体化法による核磁気共鳴法 (NMR 法) が広く用いられている。これらのいずれの方法においても、分子中の不斉と試薬 (或いは固定相) の不斉のジアステレオメリックな相互作用の形成が不斉識別には不可欠である。しかしながら、自然界に存在する昆虫フェロモン、海洋天然物、ほ乳類の乳中などに見い出されるアルキル側鎖の分岐による不斉 (Fig. 1) は、試薬 (或いは固定相) との相互作用形成が困難であり、化学合成により得られた光学活性体と天然化合物との生物活性を比較しなければならず、実用的、且つ簡便な絶対配置決定法はこれまで全くなかった。本研究では、このような分岐1級、及び2級アルコール類の不斉を識別することを目指し、蛍光検出 HPLC 及び NMR による1級アルコールの水酸基から遠隔位に存在する分岐アルキル不斉の絶対配置、また2級アルコールの水酸基の立体及び、分岐アルキル不斉の絶対配置を決定する方法の開発を目的とした。

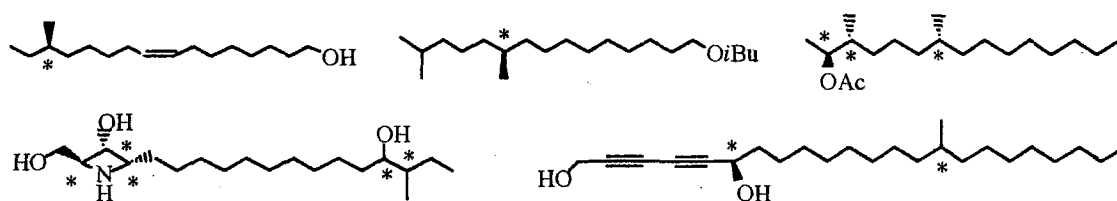


Fig. 1. Structures of natural products having branched-chain methyl group(s).

## 第一章 試薬の設計・合成

本研究室で開発したカルボン酸の蛍光不斉誘導体化試薬 *trans*-2-(2,3-anthracenedicarboximido)cyclohexanol (2ACyclo-OH, **1**) (Fig. 2a) は、 $10^{-15}$  mol レベルという世界最高水準の高い検出感度と高い分子識別能を有しており、NMR では2~12位、蛍光検出 HPLC では2~26位に分岐不斉を有する分岐カルボン酸

の不斉識別を可能とし<sup>1,2</sup>、天然物の絶対配置決定への応用も報告されている<sup>3-6</sup>。この遠隔位不斉識別法を1級、及び2級アルコール類に拡大するために、誘導体化を行うための反応基を水酸基(OH 基)からカルボキシル基(COOH 基)に換えた *trans*-2-(2,3-anthracenedicarboximido)cyclo-hexanecarboxylic acid (2ACyclo-COOH, **2**) (Fig. 2b) 及び、*trans*-2-(2,3-naphthalenedicarboximido)cyclohexanecarboxylic acid (2NCyclo-COOH, **3**) (Fig. 2c) を設計した。

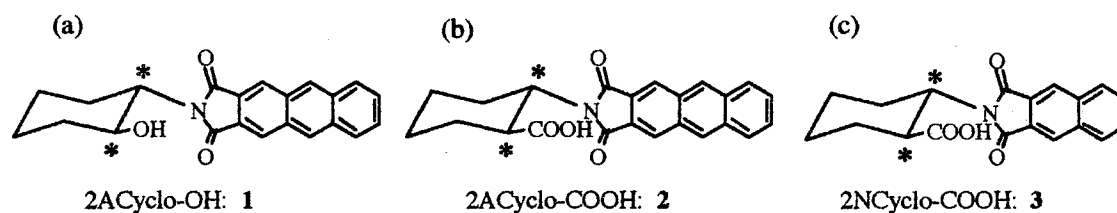
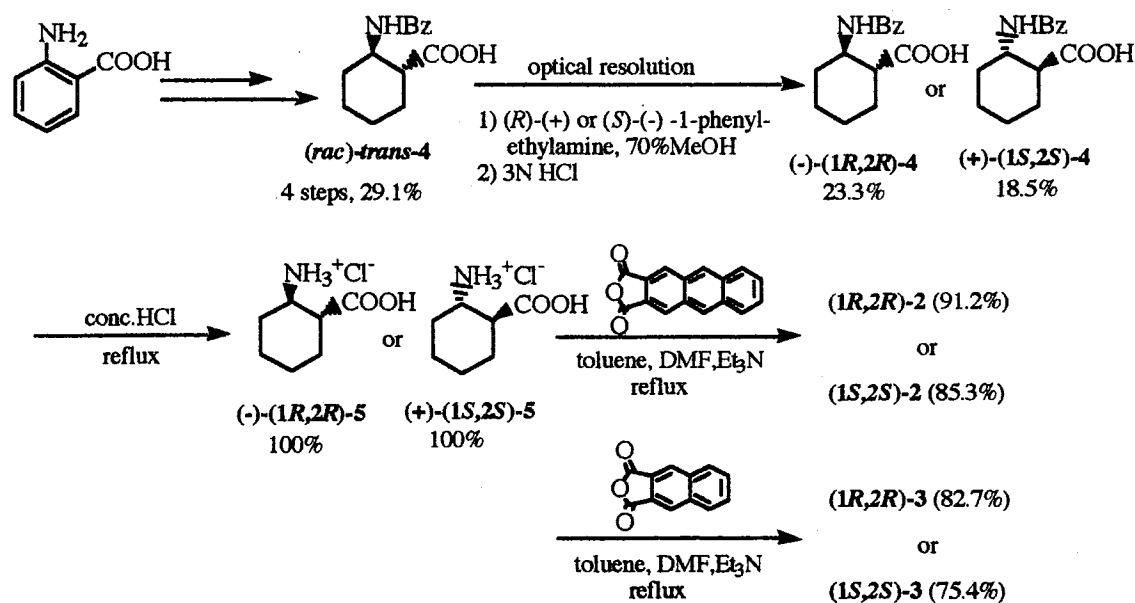
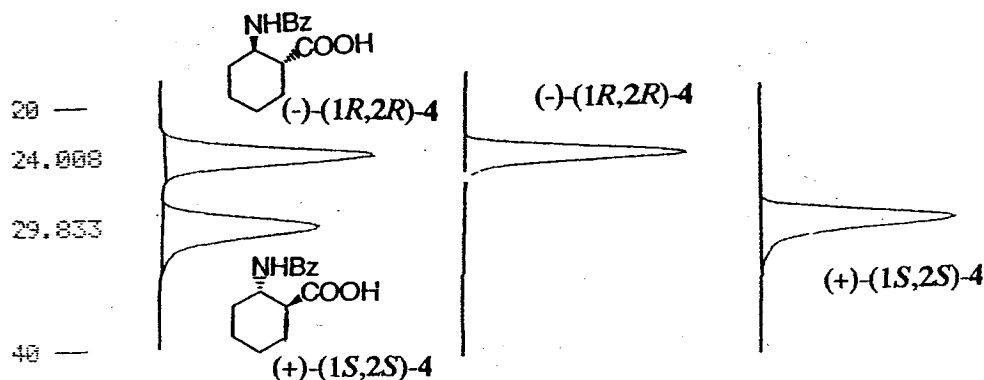


Fig. 2. Structures of chiral derivatization reagent **1**, **2**, and **3**.

anthranilic acid を原料とし、4 行程で(*rac*)-*trans*-**4** を合成し<sup>7</sup>、(*R*)-(+)-又は(*S*)-(-)-1-phenylethylamine を用いたジアステレオマー塩法により(-)-(**1R,2R**)-**4**、(+)-(**1S,2S**)-**4** をそれぞれ得た。これらの光学純度はキラルカラムを用いて決定し、いずれも 99.9%ee 以上であることを確認した (Fig. 3)。続いて、濃塩酸で Bz 基を脱保護して **5** とし、2,3-anthracenedicarboxylic anhydride、又は 2,3-naphthalenedicarboxylic anhydride と反応させることにより、光学活性な試薬 **2** 及び **3** を得た (Scheme 1)。



Scheme 1. Syntheses of optical pure reagent **2** and **3**.



Column: CHIRALCEL OD-RH (4.6 mm id x 150 mm), flow rate: 0.3ml/min  
 Column temp.: rt, mobile phase: MeOH / 3 mM H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> aq. sol. = 100/100

Fig. 3. Determination of optical purity of 4.

## 第二章 分岐1級アルコールの不斉識別

検討したアルコール類を Fig. 4 に示した。アルコール 6~10 は市販品を用い、11~20 は不斉源としてアルコール 6 または 10 の tosylate を用い、Grignard 反応により増炭し、末端オレフィンのヒドロホウ素化-酸化、または Bn 基の脱保護により調製した (Scheme 2)。誘導体化は、(1*R*,2*R*)-及び(1*S*,2*S*)-2、または(1*R*,2*R*)-、(1*S*,2*S*)-3 を用いて、toluene/acetonitrile = 1:1 中、1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, hydrochloride (EDC)、4-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下エステル誘導体化し、2つのジアステレオマー等価体を調製し、分析サンプルとした (Fig. 5)。

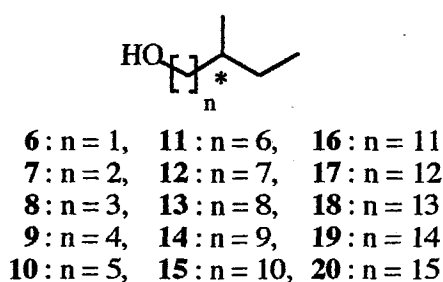
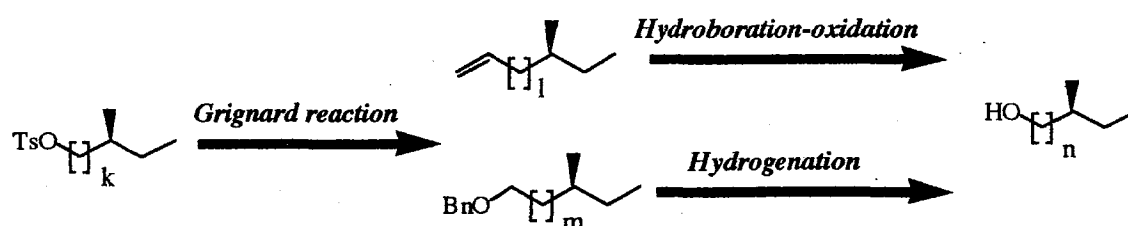


Fig. 4. Structures of branched-chain *pri*-alcohols.



Scheme 2. Synthetic routes of branched-chain *pri*-alcohols.

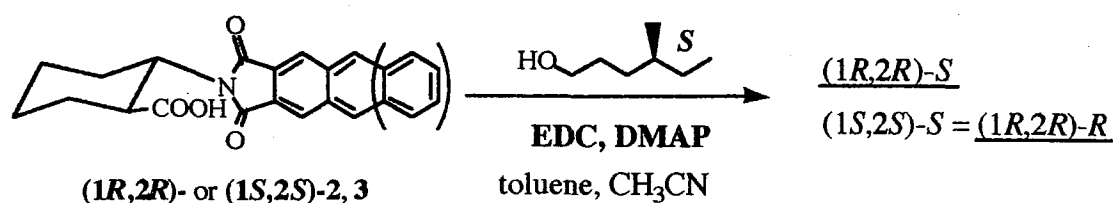


Fig. 5. Derivatization procedures of branched-chain *pri*-alcohols.

蛍光検出 HPLC による不斉識別はカラムとして TSKgel ODS-120A (4.6mm id x 150mm)、Develosil ODS-3 (4.6mm id x 150mm) 及び、Develosil C30-UG-3 (4.6mm id x 150mm) を用い、移動相として、MeOH、MeCN、THF を適宜組み合わせ、カラム温度を -40~-50℃ にすることにより分離を行った。その結果、試薬 2、3 いずれの誘導体においても、水酸基から 16 位までに存在するメチル分岐による不斉を識別することが可能であった (Table 1, 2 Fig. 6)。

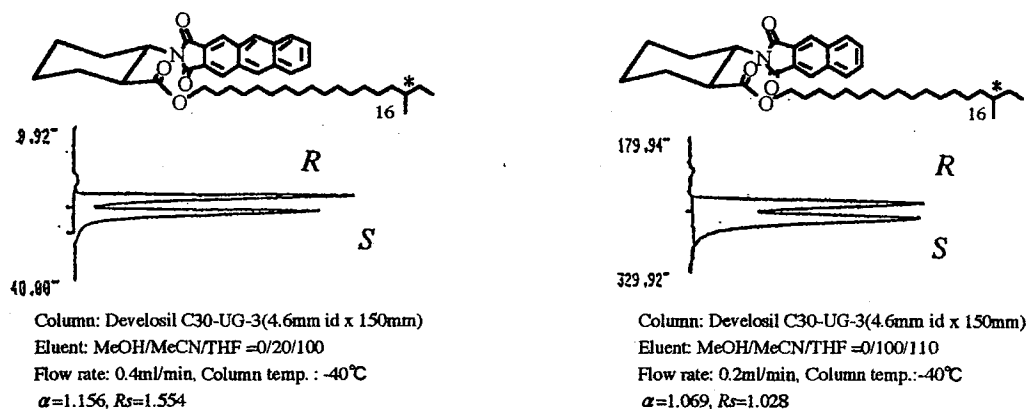


Fig. 6. Typical chromatograms of (1R,2R)-2 and 3 derivatives of chiral alcohol 20.

Table 1. Chromatographic data of diastereomeric separation of (1R,2R)-2 derivatives of alcohols 6 - 20.

alcohols	mobile phase MeOH/MeCN/THF (v / v / v)	flow rate (ml/min)	column	column temp.: (°C)	retention time (min)/ <i>k'</i>		$\alpha$	$R_s$
6	100: 30: 40	0.15	A	-50	80.37/ 5.28 (R)	81.75/ 5.39 (S)	1.021	0.340
7	120:100: 50	0.1	A	-40	131.08/ 5.90 (R)	139.71/ 6.35 (S)	1.076	1.685
8	100: 30: 50	0.2	A	-50	94.51/ 8.95 (R)	95.33/ 9.03 (S)	1.009	0.148
9	100:100: 50	0.4	A	-40	77.83/15.39 (R)	85.38/16.97 (S)	1.103	1.539
10	50:100: 50	0.4	A	-40	105.65/21.24 (S)	113.44/22.88 (R)	1.077	1.158
11	20:100: 50	0.4	A	-40	115.68/23.35 (R)	128.59/26.07 (S)	1.116	1.763
12	0:100:100	0.4	A	-40	29.81/ 5.28 (S)	33.12/ 5.97 (R)	1.131	1.502
13	0:100:100	0.4	A	-40	46.35/ 8.76 (R)	52.00/ 9.95 (S)	1.136	1.458
14	0:100:100	0.4	A	-40	94.03/18.80 (S)	94.95/18.99 (R)	1.010	0.098
15	0:100:100	0.4	B	-40	44.00/ 8.26 (S)	48.05/ 9.12 (R)	1.104	1.168
16	0:100:100	0.4	B	-40	75.36/14.87 (R)	87.73/17.47 (S)	1.175	1.852
17	0: 50: 80	0.4	B	-40	41.65/ 7.77 (S)	45.60/ 8.60 (R)	1.107	1.182
18	0: 50:100	0.4	B	-40	41.97/ 7.84 (R)	46.67/ 8.82 (S)	1.125	1.400
19	0: 30:100	0.4	B	-40	27.68/ 4.83 (S)	30.77/ 5.48 (R)	1.135	1.428
20	0: 20:100	0.4	B	-40	23.95/ 4.04 (R)	26.93/ 4.67 (S)	1.156	1.554

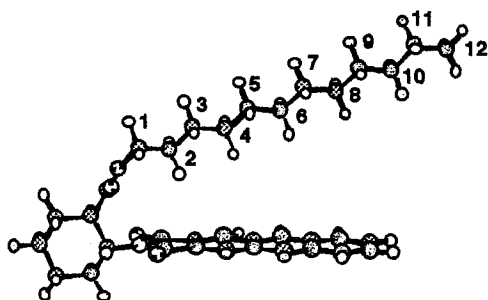
Column A: TSKgel ODS-120A, B: Develosil C30-UG-3

Table 2. Chromatographic data of diastereomeric separation of (1*R*,2*R*)-3 derivatives of alcohols 6 - 20.

alcohols	mobile phase		flow rate (ml/min)	column	column temp. (°C)	retention time (min)/ <i>k'</i>		$\alpha$	<i>R<sub>s</sub></i>
	MeOH/MeCN/THF (v / v / v)								
6	100: 20: 0	0	0.1	A	-50	84.43 / 3.40 ( <i>R</i> )	85.49 / 3.45 ( <i>S</i> )	1.015	0.175
7	100: 50: 0	0	0.2	A	-40	38.35 / 2.99 ( <i>R</i> )	41.33 / 3.31 ( <i>S</i> )	1.107	1.370
8	100: 50: 0	0	0.2	A	-45	73.55 / 6.66 ( <i>S</i> )	76.96 / 7.02 ( <i>R</i> )	1.054	0.657
9	100: 50: 10	0	0.2	A	-40	51.47 / 4.36 ( <i>R</i> )	54.77 / 4.71 ( <i>S</i> )	1.080	1.258
10	100: 50: 10	0	0.2	A	-40	88.48 / 8.22 ( <i>S</i> )	96.37 / 9.04 ( <i>R</i> )	1.100	1.542
11	100: 50: 10	0	0.2	A	-40	129.12 / 12.45 ( <i>R</i> )	137.65 / 13.34 ( <i>S</i> )	1.071	1.196
12	100: 50: 20	0	0.2	A	-40	161.76 / 15.85 ( <i>S</i> )	170.72 / 16.78 ( <i>R</i> )	1.059	0.980
13	100: 50: 50	0	0.2	A	-40	83.25 / 7.67 ( <i>S</i> )	88.91 / 8.26 ( <i>R</i> )	1.077	1.251
14	100: 50: 80	0	0.2	A	-40	64.80 / 5.75 ( <i>R</i> )	73.33 / 6.64 ( <i>S</i> )	1.155	2.175
15	100: 50: 80	0	0.2	A	-40	121.65 / 11.67 ( <i>S</i> )	130.51 / 12.59 ( <i>R</i> )	1.079	1.069
16	0:100: 50	0	0.2	C	-40	146.08 / 14.38 ( <i>R</i> )	151.95 / 14.99 ( <i>S</i> )	1.045	0.949
17	0:100: 70	0	0.2	B	-40	124.11 / 12.06 ( <i>S</i> )	131.25 / 12.82 ( <i>R</i> )	1.063	0.883
18	0:100: 80	0	0.2	B	-40	160.69 / 15.92 ( <i>R</i> )	172.32 / 17.14 ( <i>S</i> )	1.077	1.131
19	0:100:100	0	0.2	B	-40	175.31 / 17.45 ( <i>S</i> )	185.12 / 18.49 ( <i>R</i> )	1.060	0.870
20	0:100:110	0	0.2	B	-40	255.31 / 25.87 ( <i>R</i> )	272.16 / 27.65 ( <i>S</i> )	1.069	1.028

Column A: TSKgel ODS-120A, B: Develosil C30-UG-3, C: Develosil ODS-3

ここで、アントラセン型試薬 **2** の誘導体の溶出順序 (Table 1) は 10 位までに分岐メチル不斉を有するアルコール **6**~**14** (ただし **6**, **8** を除く) は、分岐メチル不斉が奇数位に存在するものは (*R*) が先に溶出し、偶数位に存在するものは (*S*) が先に溶出する規則性が見られた (Table 1)。これは、アルコールのアルキル鎖が規則的なジグザグ配座をとりながらアントラセン環上にまっすぐに覆いかぶさり、偶数位のメチル基同士、或いは奇数位のメチル基同士はアントラセン環との空間的關係がそれぞれ近似しているためと考えられた (Fig.7)。また、11 位以後に分岐メチル不斉を有するアルコール **15**~**20** はこの規則性が逆転した (Table 1)。これは、2~9 位までに分岐メチル不斉を有するアルコール **6**~**13** の不斉は <sup>1</sup>H-NMR による不斉識別が可能だが、10 位 (アルコール **14**) 以降は不可能であることから、10 位付近を境界として分岐メチル基の空間的環境の違いが溶出順序の逆転に影響を及ぼしていると考えられた (Table 3)。

Fig. 7. Structure of reagent **2** derivative of *pri*-alcohol.Table 3. Chemical shifts of branched methyl groups of (1*R*,2*R*)-2 derivatives.

Alcohols	Chemical shifts of branched methyl groups (ppm)		
	<i>S</i>	<i>R</i>	$\Delta \delta$ ( $\delta S - \delta R$ )
6	0.695	0.706	-0.011
7	0.663	0.565	0.098
8	0.577	0.613	-0.036
9	0.647	0.607	0.040
10	0.620	0.637	-0.017
11	0.693	0.677	0.016
12	0.722	0.726	-0.004
13	0.764	0.760	0.004
14	0.796	0.796	0.000
15	0.840	0.840	0.000
16	0.833	0.833	0.000

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

また、ナフタレン型試薬 **3** の誘導体においては、ベンゼン環が1つ少ないため、8位を境界として溶出順序が逆転したと考えられた (Table 2)。

### 第三章 直鎖2級アルコールの不斉識別

検討したアルコール類を Fig. 8 に示した。アルコール **21**~**24** 及び **33** は市販品を用い、**25**~**31** は不斉源として光学活性な 1,2-epoxide または、(*S*)-2-benzyloxy-1-propyl tosylate を用い、Grignard 反応により調製した。**32** は **33** を水素添加することにより調製した (Scheme 3)。誘導体化は、(*1R,2R*)-及び(*1S,2S*)-**2** を用い、分岐1級アルコールと同様の方法により、2つのジアステレオマー等価体を調製し、分析サンプルとした (Fig. 9)。

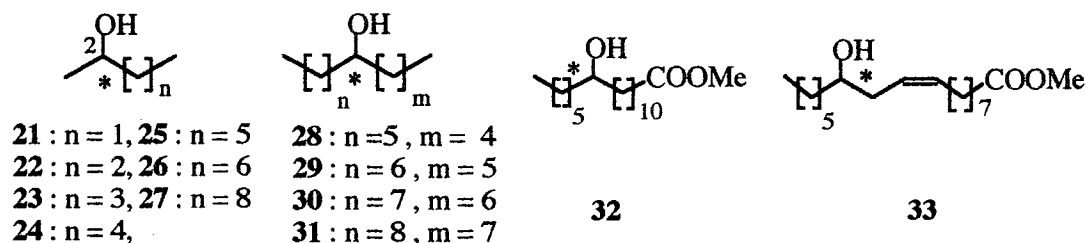
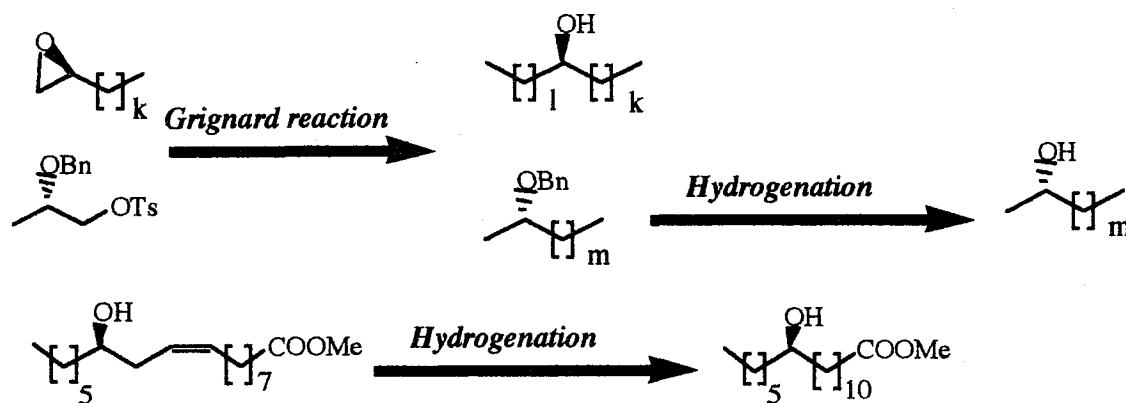


Fig. 8. Structures of chiral *sec*-alcohols.



Scheme 3. Synthetic routes of chiral *sec*-alcohols.

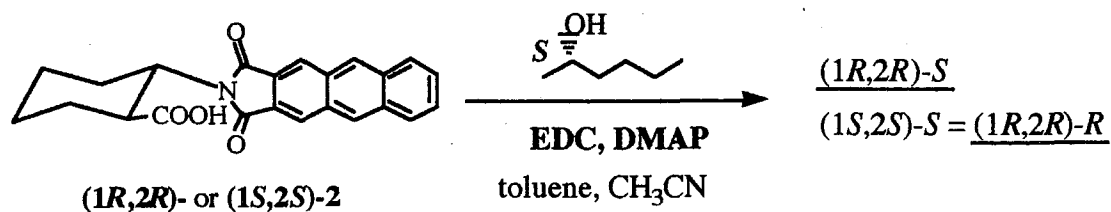


Fig. 9. Derivatization procedures of chiral *sec*-alcohols.



蛍光検出 HPLC による不斉識別はカラムとして ODS-3 (4.6mm id x 150mm) を用い、移動相として、MeOH、MeCN、THF、H<sub>2</sub>O、*n*-hexane を適宜組み合わせ、カラム温度を-10~-50℃にすることにより分離を行った。その結果、検討したすべてのアルコールについて、誘導体の 2 つのジアステレオマーを分離することができ、7-tetradecanol (**29**) のようなメチレン鎖が 1 つしか変わらない化合物においても短時間で良好な分離が得られた (Fig. 10)。また、誘導体の溶出順序は 2-butanol (**21**)、2-hexanol (**23**) を除き、(*S*)-アルコールが先に溶出する規則性が見られた (Table 4)。

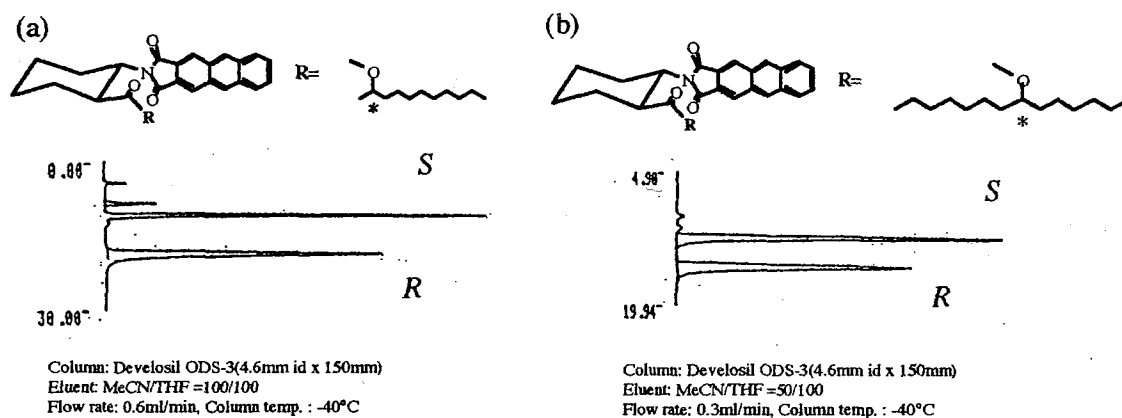


Fig. 10 Typical chromatograms of (1*R*,2*R*)-2 derivatives of chiral *sec*-alcohols (a) **27** and (b) **29**.

Table 4. Elution orders of (1*R*,2*R*)-2 derivatives of chiral *sec*-alcohols.

alcohols	elution order	alcohols	elution order
<b>21</b>	<i>R</i> / <i>S</i>	<b>28</b>	<i>S</i> / <i>R</i>
<b>22</b>	<i>S</i> / <i>R</i>	<b>29</b>	<i>S</i> / <i>R</i>
<b>23</b>	<i>R</i> / <i>S</i>	<b>30</b>	<i>S</i> / <i>R</i>
<b>24</b>	<i>S</i> / <i>R</i>	<b>31</b>	<i>S</i> / <i>R</i>
<b>25</b>	<i>S</i> / <i>R</i>	<b>32</b>	<i>S</i> / <i>R</i>
<b>26</b>	<i>S</i> / <i>R</i>	<b>33</b>	<i>S</i> / <i>R</i>
<b>27</b>	<i>S</i> / <i>R</i>		

このような不斉識別能の発現を説明するための1つのアプローチとして、2-propanol、及び一方のメチルプロトンの1つを立体選択的に重水素化した(*R*)-1-deuterio-2-propanol の(*1R,2R*)-2 誘導体の  $^1\text{H-NMR}$  解析を行った。その結果、2-propanol の2つのメチル基は異なったケミカルシフトのシグナルを与え、重水素化された 2-propanol では、高磁場側のシグナルが1プロトン分減少した。このことから、重水素化されているメチル基は高磁場側のシグナルであり、このメチル基がアントラセン環の磁気異方性効果をより大きく受けていることが示唆された (Fig. 11)。つまり、試薬のカルボニル基とアルコールの $\alpha$ 位のプロトンが平行となるコンフォマーを安定にとるため、一方のメチル基が大きく高磁場シフトし、2つのメチル基のケミカルシフトに大きな差が生じたと考えられた (Fig. 12)。この安定コンフォマーの存在により HPLC において不斉識別がなされたと推察された。

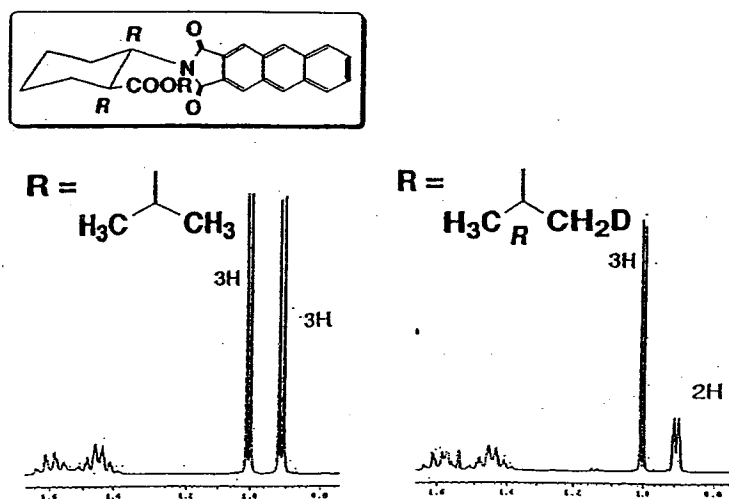


Fig. 11.  $^1\text{H-NMR}$  spectra of (*1R,2R*)-2 derivatives of 2-propanol and (*R*)-1-deuterio-2-propanol.

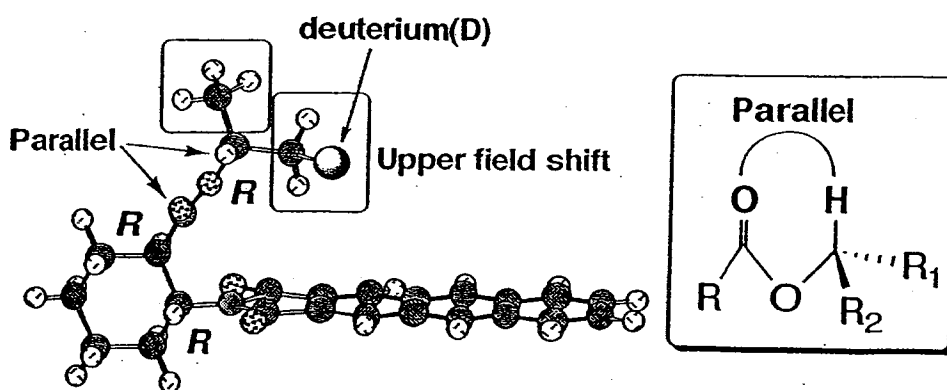
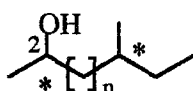


Fig. 12. Stable conformer of (*1R,2R*)-2 derivative of (*R*)-1-deuterio-2-propanol.

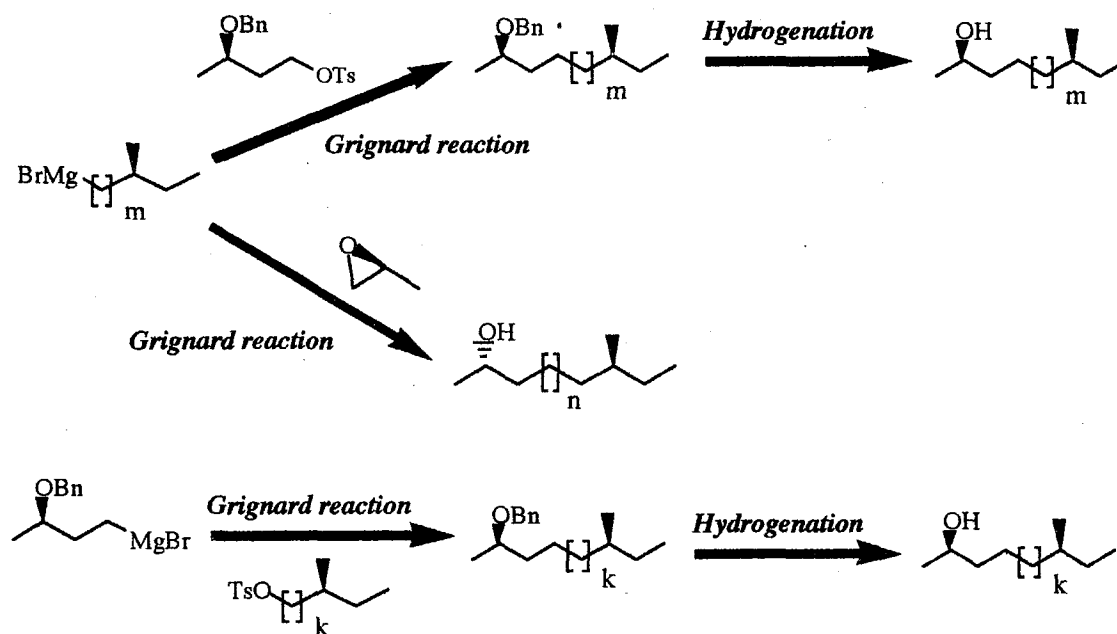
#### 第四章 分岐2級アルコールの不斉識別

検討したアルコール類を Fig. 13 に示した。アルコール 34~47 は全て有機合成により調製した。分岐メチル基の不斉源としては、光学活性なアルコール 6~8 の tosylate、及び 6~10 の bromide を用い、2級水酸基の不斉源としては、(*S*)-1,2-epoxypropane、(*R*)-3-benzyloxy-1-butyl bromide、及び(*R*)-3-benzyloxy-1-butyl tosylate を用い、これらを組み合わせた Grignard 反応により調製した。(Scheme 4)。



34 :  $n = 1$ , 39 :  $n = 6$ , 44 :  $n = 11$   
 35 :  $n = 2$ , 40 :  $n = 7$ , 45 :  $n = 12$   
 36 :  $n = 3$ , 41 :  $n = 8$ , 46 :  $n = 13$   
 37 :  $n = 4$ , 42 :  $n = 9$ , 47 :  $n = 14$   
 38 :  $n = 5$ , 43 :  $n = 10$ ,

Fig. 13. Structures of branched-chain *sec*-alcohols.



Scheme 4. Synthetic routes of branched-chain *sec*-alcohols.

誘導体化は、(1*R*,2*R*)-及び(1*S*,2*S*)-2 を用い、分岐 1 級アルコールと同様に EDC、DMAP による誘導体化、及び diethyl azodicarboxylate (DEAD)、triphenylphosphine (Ph<sub>3</sub>P) を用いた水酸基の立体反転を伴う光延反応を行い、想定しうる 4 つのジアステレオマー等価体を調製し、分析サンプルとした (Fig. 14)。

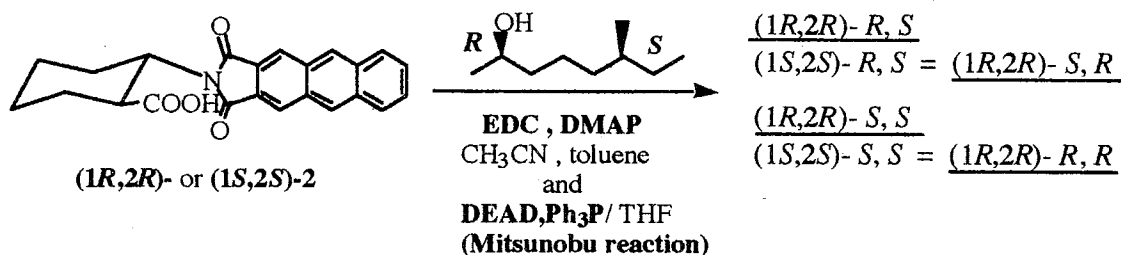


Fig. 14. Derivatization procedures of branched-chain sec-alcohols.

蛍光検出 HPLC による不斉識別はカラムとして ODS-3 (4.6mm id x 150mm) 及び、Develosil C30-UG-3 (4.6mm id x 150mm) を用い、移動相として、MeOH、MeCN、THF、H<sub>2</sub>O、*n*-hexane を適宜組み合わせ、カラム温度を -10~-50℃ にすることにより分離を行った。その結果、少なくとも水酸基が結合した不斉炭素から 15 結合隔てたメチル分岐による不斉を識別することが可能であった (Fig. 15)。誘導体の溶出順序を Table 5 に示した。まず、水酸基の立体に注目すると、アルコール **34**、**35** を除くその他のアルコールは直鎖 2 級アルコールと同様に (*S*)-アルコールが先に溶出する規則性が確認された。次に水酸基の立体が (*S*) のアルコールの分岐メチル基について見てみると、アルコール **41** までは殆ど不斉識別されないが、**42** 以降のアルコールは識別され、水酸基から奇数結合隔てた分岐メチル基は (*R*) が先に溶出し、偶数結合隔てた分岐メチル基は (*S*) が先に溶出する規則性が見られた。また、水酸基の立体が (*R*) のアルコールの分岐メチル基について見てみると、溶出順序が未確認のアルコール **34** 以外のアルコールについて、同様の規則性が確認された。このような溶出順序の規則性は、第三章で述べた安定コンフォマーの存在、及びアルコールのアルキル鎖が規則的なジグザグ配座を厳密に形成しているためと考えられた。

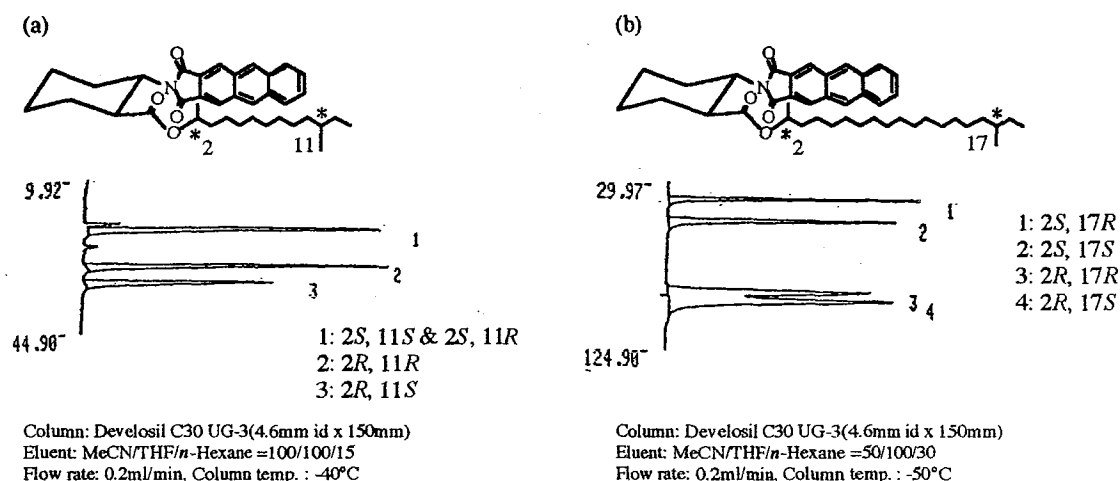


Fig.15 Typical chromatograms of (1*R*,2*R*)-2 derivatives of branched-chain *sec*-alcohols (a) **41** and (b) **47**.

Table 5. Elution orders of (1*R*,2*R*)-2 derivatives of branched-chain *sec*-alcohols.

alcohols	elution order hydroxyl group branched methyl group	alcohols	elution order hydroxyl group branched methyl group
<b>34</b>	—	<b>41</b>	<i>S</i> / <i>R</i> — <i>R/S</i>
<b>35</b>	<i>R/S</i> <i>R/S</i> <i>R/S</i> <i>S/R</i>	<b>42</b>	<i>S</i> / <i>R</i> <i>S/R</i> <i>S/R</i>
<b>36</b>	<i>S</i> / <i>R</i> — <i>S/R</i>	<b>43</b>	<i>S</i> / <i>R</i> <i>R/S</i> <i>R/S</i>
<b>37</b>	<i>S</i> / <i>R</i> — <i>R/S</i>	<b>44</b>	<i>S</i> / <i>R</i> <i>S/R</i> <i>S/R</i>
<b>38</b>	<i>S</i> / <i>R</i> — <i>S/R</i>	<b>45</b>	<i>S</i> / <i>R</i> <i>R/S</i> <i>R/S</i>
<b>39</b>	<i>S</i> / <i>R</i> — <i>R/S</i>	<b>46</b>	<i>S</i> / <i>R</i> <i>S/R</i> <i>S/R</i>
<b>40</b>	<i>S</i> / <i>R</i> — <i>S/R</i>	<b>47</b>	<i>S</i> / <i>R</i> <i>R/S</i> <i>R/S</i>

## 第五章 天然物合成における合成中間体の光学純度決定

一般にフェロモンなどの生理活性物質は光学的に純粋であることが多く、逆の立体の化合物（エナンチオマーまたはジアステレオマー）が微量に混入していると生物活性に大きく影響する場合があることが知られている。従って、その合成において、出発原料または不斉反応後の光学純度を保持することは非常に重要である。化合物 **48**~**52** はラセンウジバエ *Cochliomyia hominivorax* の雌のヘキササン抽出物から得られた新規化合物であり<sup>8</sup> (Fig. 16)、雄バエに対して

性フェロモン活性を示す。

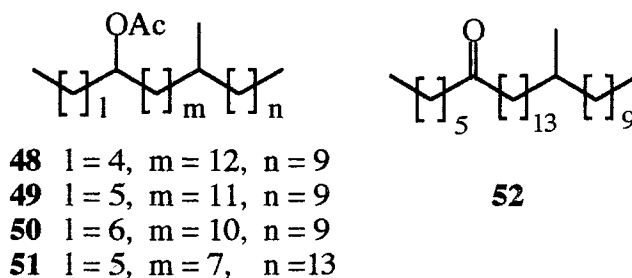
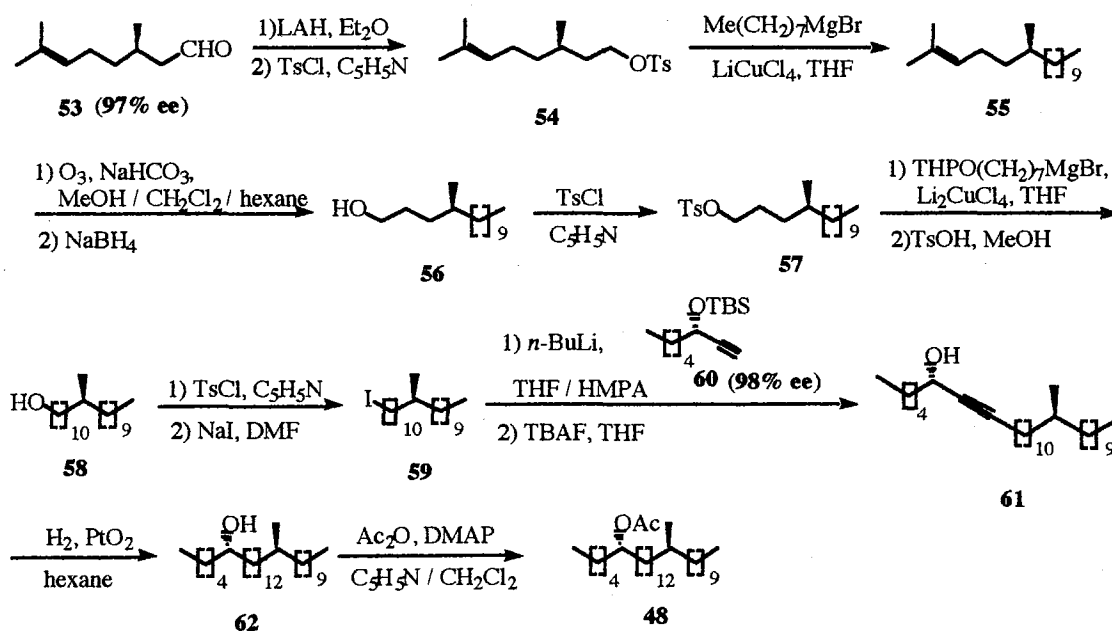
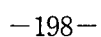


Fig. 16. Structures of the female pheromones of the screwworm fly.

森らは(6*S*,19*S*)-**48**を97% eeの(*R*)-citronellal (**53**)と98% eeの**60**を不斉源として合成した (Scheme 5)。この合成された**48**が光学純度を保っているか確認するために、一段階前の化合物**62**を本法により分析した。誘導体化は、EDC、DMAP存在下、(1*R*,2*R*)-及び(1*S*,2*S*)-**2**を用い、また、DEAD、Ph<sub>3</sub>P存在下、(1*S*,2*S*)-**2**を用いて行った。また、以前供与された(*rac*)-**62**をEDC、DMAP存在下、(*rac*)-**2**で誘導体化し、4つのジアステレオマー混合サンプルを調製した。その結果、(*rac*)-**2**による誘導体の4つのピークの帰属が可能であった (Fig. 17)。光学純度の決定は、反応性の違いによる誤差を避けるため、EDC、DMAP条件下、(1*R*,2*R*)及び(1*S*,2*S*)試薬によりエステル化した2つの誘導体から求め、分岐メチル基の光学純度は96% ee、水酸基は72% eeにそれぞれ低下していた (Fig. 17b, c)。

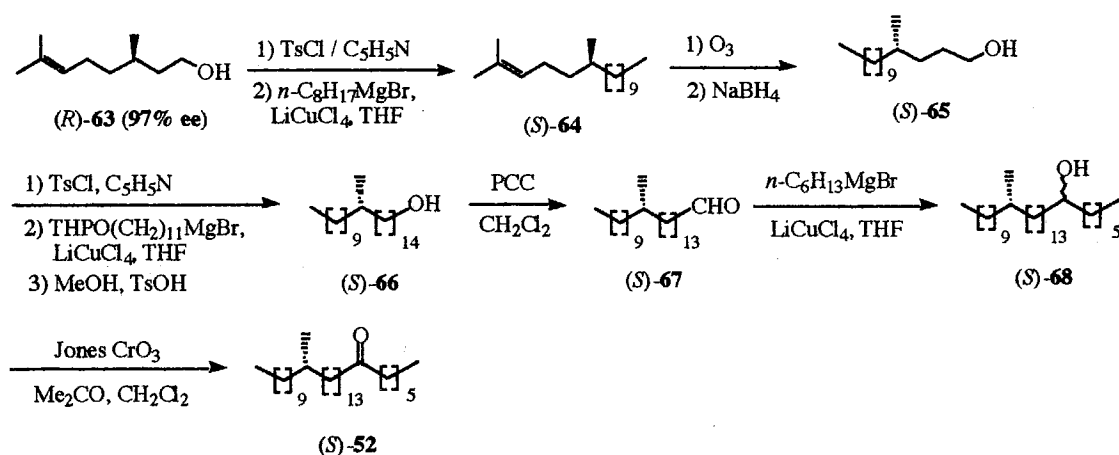


Scheme 5. Synthesis of (6*S*, 19*S*)-6-acetoxy-19-methylnonacosane (**48**).

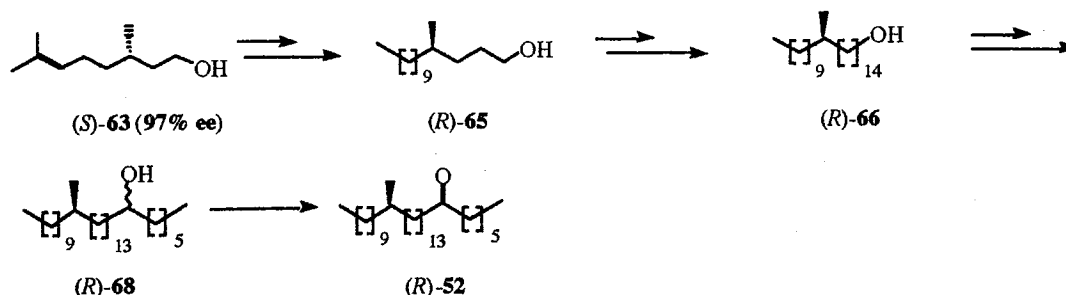


この結果を受け、森らは接触還元によるランダム化や強塩基によるプロトンの引き抜きなどのラセミ化の可能性がない方法で、(*S*)-または(*R*)-**52** を 97% ee の(*R*)-及び(*S*)-citronellol (**63**) から合成した (Scheme 6)。分析可能な **63**、**65**、**66**、**68** のうち、**66** 及び **68** について本法による分析を試みた。**66** における誘導体化は試薬 **2** を用い、EDC、DMAP 条件下行い、2つのジアステレオマーを調製した。その結果、(*S*)- 及び(*R*)-**66** のいずれにおいても、分岐メチル基の光学純度は 97% ee であり、(*R*)-及び(*S*)-citronellol (**63**) の立体が保持されていた (Fig. 18)。また、**68** は不斉点を 2つ有するが、水酸基の立体はラセミであることから、EDC、DMAP による誘導体化のみを行った。その結果、(*rac*)-**2** による誘導体から 4つのジアステレオマーの保持時間が確認され (Fig. 19a)、(1*R*,2*R*)-及び(1*S*,2*S*)-**2** による誘導体において、ラセミの水酸基に起因する 2つの大きいピークが観測された (Fig. 19b-e)。分岐メチル基の光学純度はピーク 1と2を用いることにより求められ、(*S*)- 及び(*R*)-**68** のいずれにおいても、分岐メチル基の光学純度は 97% ee であり、(*R*)-及び(*S*)-citronellol (**63**) の立体が保持されていた (Fig. 19b-e)。

これらの結果から、本分析法は分岐を含めた不斉を識別することにおいて、非常に有効な手段であることが実証された。



Similarly



Scheme 6. Syntheses of (*S*)- or (*R*)-21-methylhentriacontan-7-one (**52**).



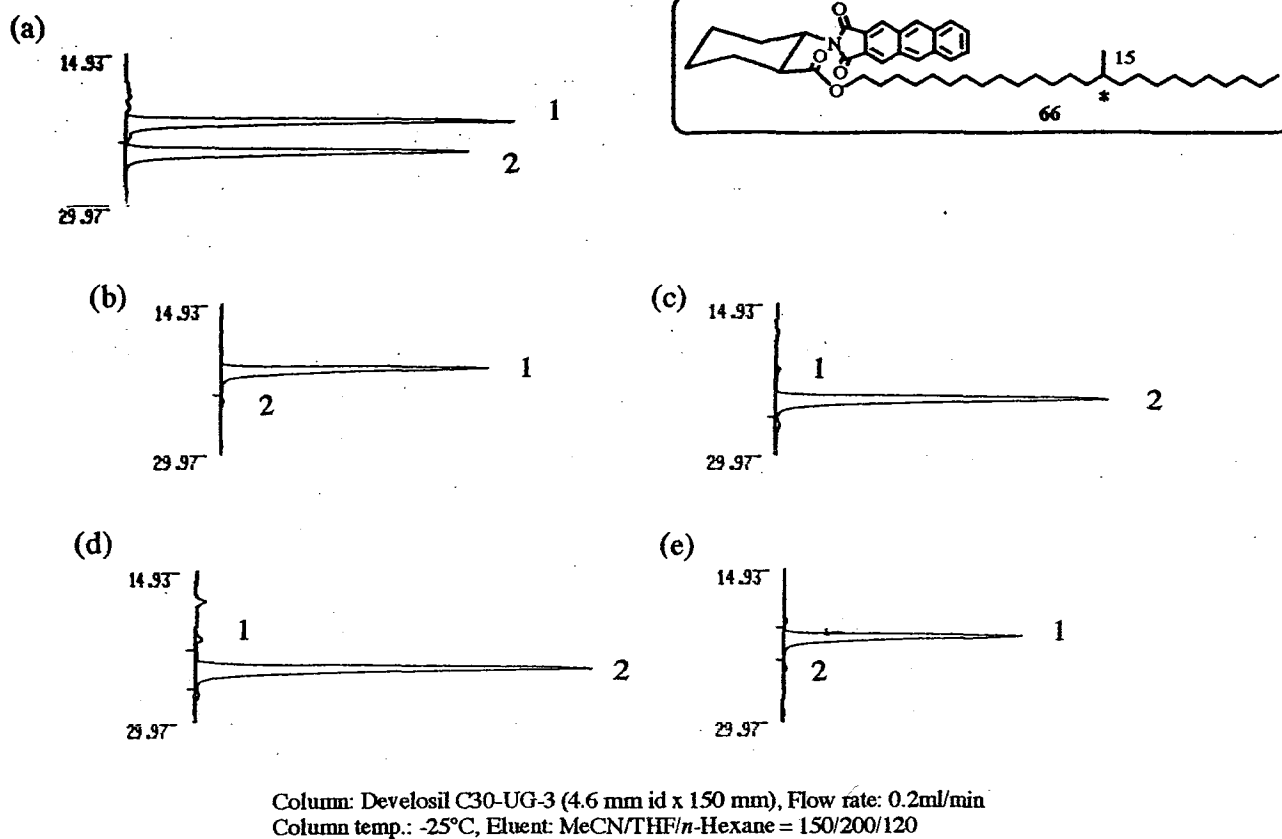


Fig. 18. HPLC chromatograms of (a) (*rac*)-2 derivative of **66**, (b) (1*R*,2*R*)-2 derivative of (*S*)-**66**, (c) (1*S*,2*S*)-2 derivative of (*S*)-**66**, (d) (1*R*,2*R*)-2 derivative of (*R*)-**66**, (e) (1*S*,2*S*)-2 derivative of (*R*)-**66**.

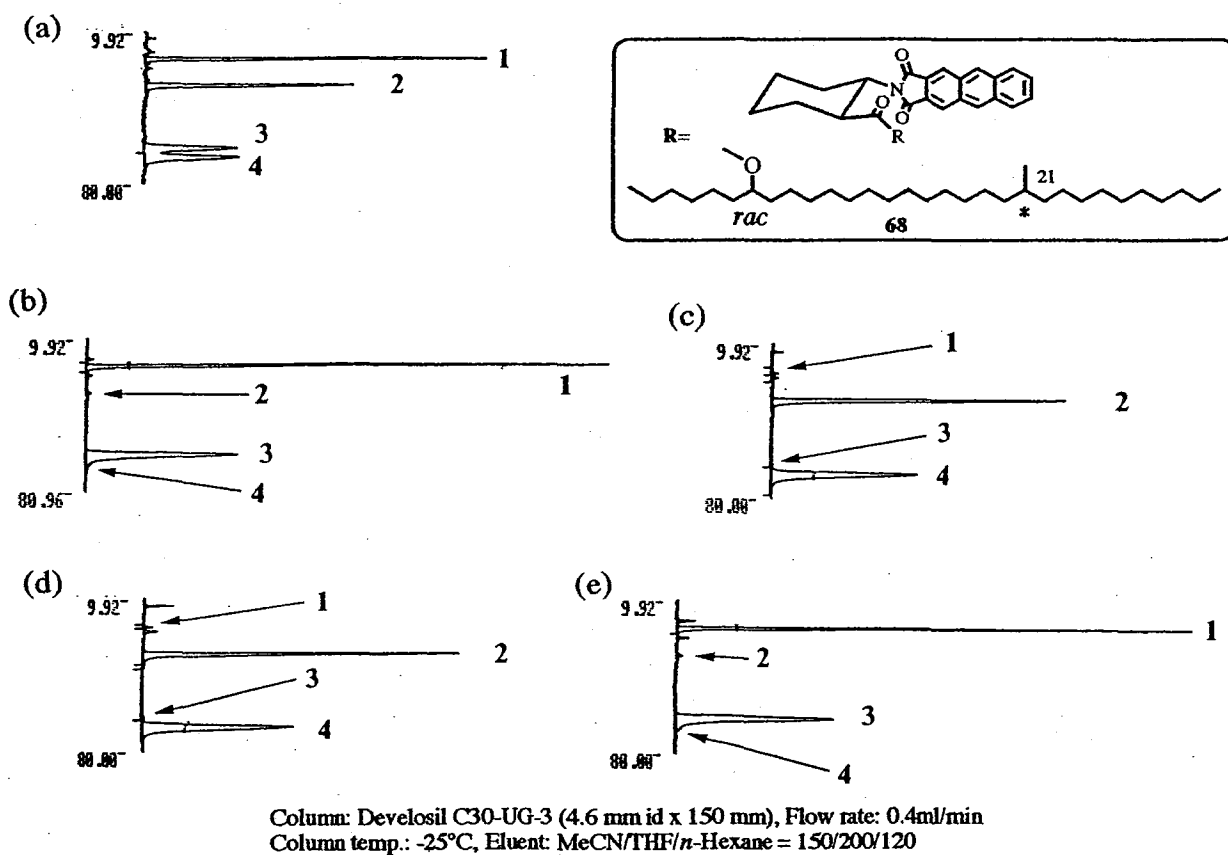


Fig. 19. HPLC chromatograms of (a) (*rac*)-2 derivative of **68**, (b) (1*R*,2*R*)-2 derivative of (*S*)-**68**, (c) (1*S*,2*S*)-2 derivative of (*S*)-**68**, (d) (1*R*,2*R*)-2 derivative of (*R*)-**68**, (e) (1*S*,2*S*)-2 derivative of (*R*)-**68**.

## 総括

- ・遠隔位不斉識別能を有する蛍光不斉誘導体化試薬 2ACyclo-COOH、及び 2NCyclo-COOH を開発した。
- ・これらの試薬は強い蛍光を有しているため、極微量な試料の不斉識別に有効であると考えられた。
- ・蛍光検出 HPLC により、分岐 1 級アルコールでは 16 位までに存在する分岐メチル不斉を、分岐 2 級アルコールでは水酸基の不斉、及び（水酸基から 15 結合離れた）分岐メチル不斉を同時に決定することが可能であった。また、直鎖 2 級アルコールにおいてはメチレン鎖が 1 つしか変わらないアルコールまでも識別可能であった。これらの溶出順序には、ある一定の規則性があり、経験的な絶対配置決定の可能性が示唆された。
- ・本法は合成中間体の光学純度決定にも適用でき、これまで見過ごされてきた分岐アルキル不斉のランダム化を唯一認識できる試薬であると考えられた。

## 引用文献

1. Akasaka, K.; Ohruai, H.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 1209-1215.
2. Ahasaha, K.; Shichijukari, S.; Meguro, H.; Ohruai, H. submitted for publication.
3. Akasaka, K.; Shichijukari, S.; Matsuoka, S.; Murata, M.; Meguro, H.; Ohruai, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, 64, 1842-1846.
4. Akasaka, K.; Imaizumi, K.; Ohruai, H.; *Bunseki Kagaku* **1999**, 12, 1085-1094.
5. Ahasaha, K.; Shichijukari, S.; Meguro, H.; Ohruai, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, 66, 1719-1722.
6. Mori, K.; Tashiro, T.; Akasaka, K.; Ohruai, H.; Fattorusso, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3719-3722.
7. Nohira, H.; Ehara, K.; Miyashita, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 2230-2233.
8. Pomonis, J.; Hammack, L.; Hakk, H. *J. Chem. Ecol.* **1993**, 19, 985-1007.

## 論文審査結果要旨

本博士論文は従来不可能であった光学活性アルコールの光学異性体の識別を超高感度で可能とするための不斉誘導体化試薬を設計・合成し、そのスコープとリミテーションを研究したものである。

第一章の試薬の設計・合成に関しては既に開発されているキラルカルボン酸用の不斉誘導体化試薬 **2ACyclo-OH** の水酸基をカルボキシル基に置き換えた **2ACyclo-COOH** であり、その合成に関しても光学分割において多少の工夫、新規性はあるものの既知の手法を組み合わせたものであるので特に評価や問題とする点はない。

第二章のメチル分岐一級アルコール類のエナンチオマーの識別は水酸基から **16** 位まで可能とし、その溶出順序にはメチル基が芳香環上に位置出来るまでとそれ以上の遠隔位とでは逆転する規則性があることを見出したものであり、**2ACyclo-COOH** は **2ACyclo-OH** 同様非常に優れた不斉識別能を持つことを示したものであるが、更に遠隔位についても研究を行いその限界を明らかにする必要があることを指摘した。

第三章の直鎖二級アルコール類の識別は実験を行った全ての二級アルコールのエナンチオマーの識別が可能であり、特に評価出来る点はメチレン鎖が1つしか違わない二級アルコールの識別が出来ることである。これらの識別はイソプロパノールとそのキラル重水素化体の **NMR** による識別の研究の結果から誘導化エステル部位のコンフォメーションが規制され水酸基の一方のメチレン鎖がアントラセンに近くなる為と合理的に説明されているが (R)-体、(S)-体の溶出順序が規則に合わない化合物に関しては、さらに詳しいメカニズムの研究が必要であると指摘した。

第四章の分岐二級アルコールの識別はメチル分岐二級アルコール類は4つの光学異性体が存在するが、本研究は全ての異性体の識別が出来、溶出順序にも一定の規則性を見い出し、それらの絶対配置も決定する方法を創出したものであり非常に高く評価出来る。

第五章の天然物合成における合成中間体の光学純度決定はこれまで有機合成化学者が気にはしていたが、分析方法が皆無であり放置されていた問題を取りあげたもので、少しでも光学純度を損なう可能性のある反応は確認する必要があることを警告したものであり、非常に高く評価出来る。

以上、本研究は従来不可能であったキラルアルコールの識別を超感度で可能としたものであり、素晴らしい成果といえる、本研究成果は必ず自然科学研究の発展に役に立つものであると評価し、本論文を学位授与に値すると判定します。